

＜シンポジウム 19—2＞認知症研究の新しい視点

## ALS/FTLD と言語障害

市川 博雄

(臨床神経 2010;50:1014-1016)

Key words : 筋萎縮性側索硬化症, 前頭側頭葉変性症, 言語障害, 書字障害

### はじめに

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD)<sup>1)</sup> の概念提唱に加え, 最近の病理学的知見の集積などにより<sup>2)</sup>, 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) あるいは運動ニューロン疾患 (motor neuron disease : MND) と認知症との関連があらためて注目されている。ALS あるいは MND (ALS/MND) にともなう認知症の典型は, FTLD の亜型のうち行動障害を前景とする前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD) であるが, 言語障害を前景とする意味性認知症 (semantic dementia : SD) や進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasia : PA) を呈する症例の報告が蓄積している<sup>3)</sup>。Caselli ら (1993)<sup>4)</sup> による進行性失語をとともなう MND の報告以来, 上記の背景とともに ALS/MND における言語障害が注目されるにいたった。

### 見過ごされてきた ALS における言語障害

FTLD の概念導入のはるか以前に, MND における失語症状に言及した歴史的報告が本邦に存在する<sup>5)</sup>。1893 年, 実に明治 26 年に, 渡邊<sup>5)</sup>は岡山医学会雑誌 (Fig. 1) に不全型の運動性失語を呈した球麻痺型 MND を報告している。この報告は Charcot らによる ALS の概念確立から実に 20 余年後であり, ALS/MND における失語症の記載という点においては, 渡邊<sup>5)</sup>による報告が世界初であろう。渡邊<sup>5)</sup>は患者の言語症状を不全型の運動性失語としてとらえているが, 診察時にはすでに自発話がほぼ廃絶しており, 言語障害は書字の評価により判明したものである。書字障害の具体的内容として, 「盃」をみせると, 漢字では「盃」と書くが, 仮名では「ヨウリ」と書き, 「病院」は漢字では正しく書くが, 仮名では「ピンピン」と書くなどの記載がある (Fig. 2)。これらは “パラグラフィー” すなわち錯書ととらえられており<sup>6)</sup>, 漢字より仮名にめだつと記載されている。口頭言語の評価ができない点で, 渡邊<sup>5)</sup>の症例を失語症としてとらえることに異論が存在し得るが, ALS における言語障害を論じる上ではきわめて貴重な論文である。

さらに興味深いことに, 本邦初の失語症論文とされている

報告はこの渡邊<sup>5)</sup>による MND 症例である。このような事実はあまり認識されておらず, ALS/MND における失語症状は最近まで軽視されてきたといわざるを得ない。進行性失語をとともなう MND 例をまとめて報告した Caselli ら (1993)<sup>4)</sup> も, 多くの症例は書字評価によりはじめて言語機能障害の存在が顕在化したと記載している。これらの事実は, ALS/MND にみられる自発話の減少や末期における寡黙状態の背景に失語症状が隠蔽されている可能性を示唆している。

### 書字障害が示唆する ALS における言語障害

著者らは自験 19 例の球麻痺型 ALS 患者において書字障害に関する検討をしたところ, 15 例に書字障害が確認され, その頻度は予想以上に高いものであった<sup>6)</sup>。書字障害の内容は仮名における脱字がもっとも高頻度であり, その他, 錯書や文法障害も観察された<sup>6)</sup>。渡邊の症例報告にもあるように, 全般的には仮名の障害が優位であったが, 漢字の障害のめだつ症例も存在し, 仮名および漢字の障害には乖離があり得ることが示唆された (Fig. 3)<sup>6)</sup>。仮名に障害がめだつ傾向や仮名・漢字障害の乖離は, 書字障害が単なる注意力障害や呼吸不全に起因するものではないことを支持する重要な所見であると思われる。

### ALS における仮名・漢字障害の乖離と意義

英語圏の報告をみると, ALS および PA では名詞に比較し動詞の障害が優位である一方, SD では名詞の障害が優位であるとの指摘がみられる<sup>7)</sup>。われわれは, ALS 患者の書字において, 仮名および漢字の誤字率を算出し, 脳 CT における前頭側頭葉の萎縮分布との関連を検討したところ, 仮名誤字率と前頭側頭葉萎縮, 漢字誤字率と側頭葉萎縮との関連性を示唆する結果をえた<sup>8)</sup>。すなわち, 仮名・漢字障害の乖離は前頭葉あるいは側頭葉いずれの障害が優位であるか, あるいは変性の首座が何処であるかを反映している可能性がある<sup>8)</sup>。日本語で示された仮名・漢字障害の乖離は, 英語圏における動詞・名詞障害の乖離に一部対応する可能性も考慮される。

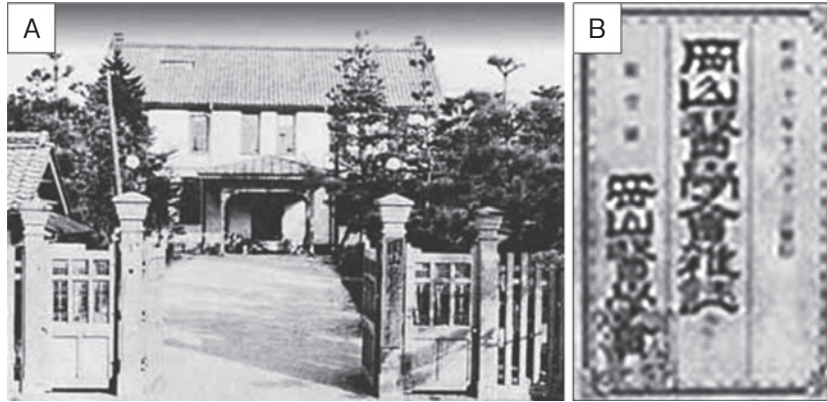


Fig. 1 A photograph of the Okayama Medical Association established in 1889 (A) and a book cover of the journal of the Association at that time (B). (from: <http://www.okayama-u.ac.jp/user/oma/>)

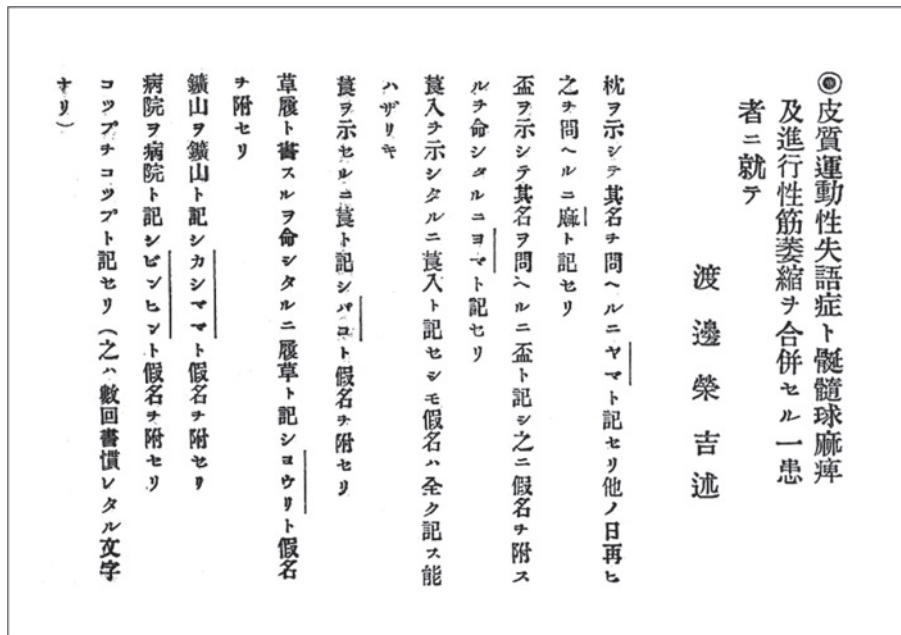


Fig. 2 Part of Watanabe's original report (1893).

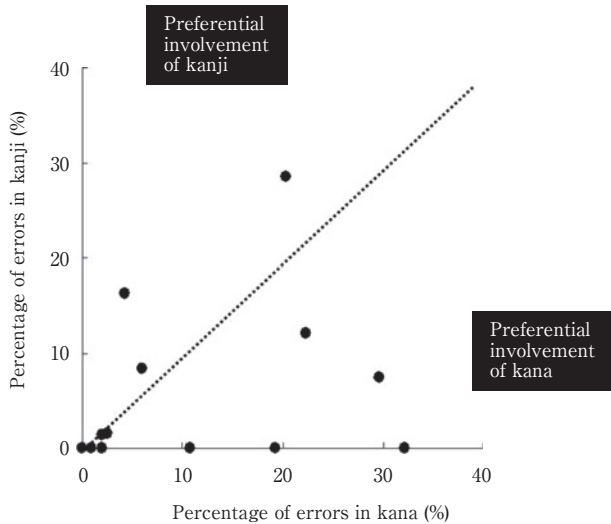
### ALS における孤立性失書

1997年にFergusonとBoller<sup>9)</sup>は純粋失書(pure agraphia)と題して、文法障害を主体とする書字障害を呈した球麻痺型ALS 2例を報告している。このうち1例は剖検によりALSの診断が確定されているが、認知症や失語症の存在は明確に否定しきれておらず、純粋失書を説明し得る大脳病変については明記されていない<sup>9)</sup>。一方、著者らは失語や認知症をともなわない孤立性失書(isolated agraphia)を呈したALS例を報告している<sup>10)</sup>。著者らの報告例はいずれも球麻痺型ALSであり、孤立性失書の責任病巣については必ずしも明らかではないが、従来から書字中枢として知られているExner中枢

の障害が関与している可能性を剖検例の病理所見をもとに推察している<sup>3)</sup>。書字障害の特徴や臨床的意義を明確にするためには、今後とも臨床像と病理所見の詳細な対比が不可欠である。

### おわりに

ALSにおける言語障害はこれまで見過ごされてきた症候であり、とくに球麻痺症状をともなう例では言語機能の把握に書字評価が重要であると考えられる。失語症の病型とともに書字障害の特徴と首座となる病巣との関連について明らかにしていくことは、病理学的新知見を臨床現場に反映していく上でもきわめて重要である。また、孤立性失書が古典的ALS



**Fig. 3** Distribution of kana and kanji error rate in 14 patients. The percentages of writing errors in kana and kanji differed among patients, with some showing more errors in kana and others making more kanji errors.

でみられる症候であるのか、ALS-Dの初期症状であるのかについても今後検討していく必要がある。

#### 文 献

- 1) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-1554.
- 2) Geser F, Martinez-Lage M, Kwong LK, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond: TDP-43 diseases. *J Neurol* 2009;256:1205-1214.
- 3) 市川博雄. 筋萎縮性側索硬化症と言語障害. *Brain Nerve* 2010;62:435-440.
- 4) Caselli R, Windebank A, Petersen RC, et al. Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry. Ann Neurol* 1993;33:200-207.
- 5) 渡邊榮吉. 皮質性質後症ト延髄球麻痺及進行性萎縮ヲ合併セル一患者ニ就テ. *岡山医学会雑誌* 1893;40:138-144.
- 6) Ichikawa H, Takahashi N, Hieda S, et al. Agraphia in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis: Not merely a consequence of dementia or aphasia. *Behav Neurol* 2008; 20:91-99.
- 7) Hillis AE, Oh S, Ken L. Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55:268-275.
- 8) Ichikawa H, Hieda S, Ohno H, et al. Kana versus kanji in amyotrophic lateral sclerosis: a clinicoradiological study of writing errors. *Eur Neurol* 2010;6:148-155.
- 9) Ferguson JH, Boller F. A different form of "pure agraphia": syntactic writing errors in patients with motor speech and movement disorders. *Neurol Neurocrist Psychiatry* 1977;18:79-86.
- 10) 市川博雄, 高橋伸佳, 稗田宗太郎ら. 孤立性失書を呈した球麻痺型筋萎縮性側索硬化症. *臨床神経* 2010;50:81-86.

#### Abstract

#### Language in ALS/FTLD

Hiroo Ichikawa, M.D.

Department of Neurology, Showa University School of Medicine

In the 1990s, the concept of frontotemporal lobar degeneration (FTLD) was proposed as a clinicopathological entity preferentially involving the frontotemporal lobes, and recent pathological findings have suggested a linkage of FTLD with ALS. FTLD includes frontotemporal dementia (FTD), reflecting behavioral changes, and progressive non-fluent aphasia (PNFA) and semantic dementia (SD) as language disorders. Although language problems appear to have become of interest relatively recently, an historical Japanese account (1893) written by Watanabe described aphasia in bulbar-onset ALS. This report is entitled "A patient who manifested cortical motor aphasia concurrently with bulbar palsy and progressive muscular atrophy", and is the first case report of aphasia published in Japan. Thus, language problems in ALS may have been overlooked for many years.

We have reported that ALS patients frequently show omission and paraphasia of kana letters, and syntactic errors in writing, and that these observations differ across patients. We also showed double dissociation between errors in kana and kanji characters in some patients, with preferential involvement of the frontotemporal lobes and frontal- and temporal-lobe predominance for kana and kanji, respectively. We also showed that the writing errors can appear as agraphia without aphasia.

(Clin Neurol 2010;50:1014-1016)

**Key words:** amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal degeneration, language impairment, writing error